

SKRIPSI

Desember 2020

**HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN STADIUM KLINIS
PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP DR WAHIDIN
SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019**



Disusun Oleh:

Irene Silva Pangedongan
C011171533

Pembimbing:

Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K),M.Kes

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN
DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu THT-KL
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN STADIUM KLINIS
PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP DR WAHIDIN
SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019”**

Hari, Tanggal : Rabu, 9 Desember 2020

Waktu : 08.00 - selesai

Tempat : Zoom Meeting



UNIVERSITAS HASANUDDIN

Makassar, Desember 2020



Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K),M.Kes

NIP. 19620523 198903 1 001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN STADIUM KLINIS
PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP DR WAHIDIN
SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019”

Disusun dan Diajukan Oleh

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Irene Silva Pangedongan

C011171533

Menyetujui

Panitia Penguji

| No. | Nama penguji | Jabatan | Tanda Tangan |
|-----|--|------------|--|
| 1. | Prof. dr. Abdul Kadir, Ph. D. Sp, THT-KL(K), M. Kes | Pembimbing | 1.  |
| 2. | Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp. THT-KL (K) | Penguji I | 2.  |
| 3. | Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp. THT-KL (K), FICS | Penguji II | 3.  |

Mengetahui :

Wakil Dekan

Bidang Akademik, Riset & inovasi

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irian Idris, M.Kes

NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi

Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si

NIP 196805301997032001

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN TELINGA, HIDUNG, TENGGOROKAN,
KEPALA DAN LEHER**

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN STADIUM KLINIS
PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP DR WAHIDIN
SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019”**

Makassar, Desember 2020



Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K), M.Kes

NIP. 19620523 198903 1 001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Irene Silva Pangedongan

NIM : C011171533

Tempat & tanggal lahir : Samarinda, 7 Mei 1998

Alamat tempat tinggal : Jl. Perintis Kemerdekaan VIII, Ibnu Sina IV No. 5

Alamat email : pangedongans@gmail.com

Nomor HP : 082191576651

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Hubungan Jumlah Trombosit Dengan Stadium Klinis Penderita Karsinoma Nasofaring Di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Periode Juli 2018 – Juli 2019" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, Desember 2020



Irene Silva Pangedongan

C011171533

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas kasih dan karunia-Nya, skripsi yang berjudul "Hubungan Jumlah Trombosit Dengan Stadium Klinis Penderita Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Periode Juli 2018- Juli 2019" dapat terselesaikan. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih banyak kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus, atas kasih dan penyertaan-Nya lah penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Orang Tua, Yakob Pangedongan dan Maryuna Pabutungan, dan adik Gideon Sirande Pangedongan yang senantiasa mendukung dan memberi semangat bahkan saat terpuruk tetap mendampingi, tak henti memanjatkan doa untuk memberi kekuatan pada penulis.
3. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
5. Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.THT-KL(K), M.Kes selaku pembimbing, atas kesabaran, kebaikan hati, waktu, bimbingan mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
6. Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp. THT-KL (K) dan Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp. THT-KL (K), FICS selaku penguji atas kesediaanya meluangkan waktu untuk memberikan masukan untuk skripsi ini
7. Misyel Carolina Patandianan yang menemani mengambil data rekam medik dan teman penulis berbagi cerita baik suka maupun duka.
8. Devi Indria Wardani dan Raudhatul Jannah, dan Indah Indriyah Wahyuni, sahabat yang selalu menjadi tempat penulis menyampaikan

semua yang ada dipikiran penulis, memberi saran maupun motivasi, dan selalu meluangkan waktu untuk bercengkrama dan bertukar cerita.

9. MFC, Fadila Zainuddin, Nur Fadhila Kurnia, Satya Meylisa Mada, Catheria Josephine Sampetoding, Irmayanti, Asriana Ramdhani, Dewi Nur Julianti, Rhestyel Dwi Shintiya, Andi Izzah Qarimah, Dundu Saputri, 10 orang yang menjadi saksi hidup dalam perjalanan masa pre-klinik, selalu menyemangati dan mengingatkan berbagai hal, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Teman-teman V17REOUS Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung dan memotivasi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
11. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, Desember 2020

Irene Silva Pangedongan

Irene Silva Pangedongan (C011171533)

Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K),M.Kes

Hubungan Jumlah Trombosit Dengan Stadium Klinis Penderita Karsinoma Nasofaring Di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Periode Juli 2018 – Juli 2019

ABSTRAK

Latar Belakang : Di Indonesia, karsinoma nasofaring merupakan keganasan terbanyak ke-4, dan untuk hampir 60% tumor ganas kepala dan leher merupakan karsinoma nasofaring. Trombosit memiliki kemampuan untuk memacu angiogenesis, melindungi sel tumor di dalam pembuluh darah dan membantu sel tumor dalam proses metastasis jauh. Interleukin-6 (IL-6) dapat diproduksi oleh sel tumor padat ganas dan dapat memicu produksi trombosit (Stone, et al., 2012). Sehingga, diperlukan evaluasi untuk menentukan apakah terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan stadium klinis penderita karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

Metode : Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional-analitik untuk menentukan hubungan jumlah trombosit dengan stadium karsinoma nasofaring. Rancangan penelitian yang digunakan adalah potong lintang (*cross sectional*). Data sampel dalam penelitian ini diambil dari data sekunder berupa rekam medis pasien. Stadium klinis karsinoma nasofaring ditentukan menggunakan klasifikasi TNM menurut AJCC edisi kedepalan.

Hasil : Sampel penelitian berjumlah 35 penderita karsinoma nasofaring. Tidak terdapat hubungan bermakna antara jumlah trombosit dengan stadium klinis pasien ($P = 0,199$)

Kesimpulan : Tidak terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan stadium klinis penderita karsinoma nasofaring pada pasien penderita karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

Kata Kunci : Karsinoma Nasofaring, Trombosit, Stadium Klinis

THESIS

FACULTY OF MEDICINE, HASANUDDIN UNIVERSITY

DECEMBER 2020

Irene Silva Pangedongan (C011171533)

Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K),M.Kes

Relationship between Platelet Count and Clinical Stage of Nasopharyngeal Carcinoma Patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital for the Period July 2018 - July 2019

ABSTRACT

Background: In Indonesia, nasopharyngeal carcinoma is the 4th most common malignancy, and nearly 60% of head and neck malignant tumors are nasopharyngeal carcinomas. Platelets have the ability to stimulate angiogenesis, protect tumor cells in blood vessels and assist tumor cells in the distant metastasis process. Interleukin-6 (IL-6) can be produced by solid malignant tumor cells and can trigger platelet production (Stone, et al., 2012). Thus, an evaluation is needed to determine whether there is a relationship between the platelet count and the clinical stage of patients with nasopharyngeal carcinoma at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital

Methods: This study is an observational-analytic study to determine the relationship between the platelet count and the stage of nasopharyngeal carcinoma. The design of the study is cross-sectional (*cross-sectional*). The sample data in this study were taken from secondary data in the form of patient medical records. The clinical stage of nasopharyngeal carcinoma was determined using the TNM classification according to the forward edition of the AJCC.

Results: The study sample consisted of 35 patients with nasopharyngeal carcinoma. There was no significant relationship between the platelet count and the patient's clinical stage ($P = 0.199$)

Conclusion: There is no correlation between platelet count and clinical stage of nasopharyngeal carcinoma patients in patients with nasopharyngeal carcinoma at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital

Keywords: Nasopharyngeal Carcinoma, Platelets, Clinical Stage

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN SAMPUL..... | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | ii |
| LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA..... | v |
| KATA PENGANTAR..... | vi |
| ABSTRAK..... | viii |
| ABSTRACT | ix |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GAMBAR..... | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xv |
| BAB 1 PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 1 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 1 |
| 1.3.1 Tujuan Umum..... | 1 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus | 2 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 2 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA..... | 3 |
| 2.1 Landasan Teori | 3 |
| 2.1.1 Anatomi Nasofaring..... | 3 |
| 2.1.2 Trombosit..... | 3 |
| 2.1.3 Karsinoma Nasofaring | 4 |
| 2.1.4 Perkembangan Tumor dan Metastasis | 8 |
| 2.1.4.1 Peran Trombosit dalam Proses Trombosis | 9 |
| 2.1.4.2 Peran Trombosit dalam Perkembangan dan Metastasis Tumor Padat.. | 10 |
| 2.1.4.2.1 Angiogenesis | 10 |
| 2.1.4.2.2 Metastasis | 10 |
| 2.1.4.3 Peran Sel Tumor dalam Peningkatan Produksi Trombosit..... | 11 |

| | |
|---|----|
| 2.1.5 Hubungan Kenaikan Jumlah Trombosit dengan Prognosis Kanker | 11 |
| BAB 3 KERANGKA TEORI & KERANGKA KONSEP..... | 13 |
| 3.1 Kerangka Teori..... | 13 |
| 3.2 Kerangka Konsep | 13 |
| 3.3 Definisi Operasional..... | 14 |
| BAB 4 METODE PENELITIAN | 15 |
| 4.1 Jenis dan Desain Penelitian | 15 |
| 4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian..... | 15 |
| 4.2.1 Waktu..... | 15 |
| 4.2.2 Lokasi..... | 15 |
| 4.3 Populasi dan Sampel | 15 |
| 4.3.1 Populasi..... | 15 |
| 4.3.2 Sampel | 15 |
| 4.3.3 Kriteria Inklusi..... | 15 |
| 4.3.4 Kriteria Eksklusi | 15 |
| 4.3.5 Penentuan Sampel..... | 16 |
| 4.4 Alat Pengumpulan Data..... | 16 |
| 4.5 Manajemen Penelitian | 16 |
| 4.6 Pengolahan dan Teknik Analisa Data | 16 |
| 4.7 Etika Penelitian..... | 17 |
| BAB 5 HASIL PENELITIAN | 18 |
| 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian | 18 |
| 5.2 Jumlah Trombosit..... | 18 |
| 5.3 Stadium Karsinoma Nasofaring | 19 |
| 5.4 Hubungan Stadium Karsinoma Nasofaring dengan Jumlah Trombosit | 20 |
| BAB 6 PEMBAHASAN | 23 |
| BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN..... | 27 |
| 7.1 Kesimpulan..... | 27 |
| 7.2 Saran..... | 27 |

| | |
|---------------------|----|
| DAFTAR PUSTAKA..... | 28 |
| LAMPIRAN | 32 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1 Klasifikasi KNF | 6 |
| Tabel 2 Pembagian stadium KNF | 7 |
| Tabel 3 Proporsi jenis kelamin pada subjek penelitian | 18 |
| Tabel 4 Distribusi usia pada subjek penelitian | 18 |
| Tabel 5 Proporsi jumlah trombosit pada subjek penelitian | 19 |
| Tabel 6 Proporsi stadium KNF pada subjek penelitian | 19 |
| Tabel 7 Proporsi komponen stadium KNF pada subjek penelitian | 20 |
| Tabel 8 Jumlah trombosit berdasarkan stadium KNF | 21 |
| Tabel 9 Jumlah trombosit berdasarkan komponen stadium KNF | 21 |
| Tabel 10 Fungsi trombosit yang mempromosikan metastasis tumor | 25 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1 Algoritma Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring | 9 |
| Gambar 2 Perjalanan Perkembangan dan Metastasis Sel Tumor | 10 |
| Gambar 3 Mekanisme Sel Tumor Untuk Ekstravasasi..... | 12 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1 Permohonan Rekomendasi Etik | 32 |
| Lampiran 2 Permohonan Izin Penelitian | 33 |
| Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik..... | 34 |
| Lampiran 4 Data Hasil Penelitian..... | 35 |
| Lampiran 5 Biodata Penulis | 36 |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan penyakit keganasan yang muncul pada daerah nasofaring, yang menunjukkan bukti adanya diferensiasi skuamosa mikroskopik ringan atau ultrastruktur. (Chan et al, 2005) Berdasarkan GLOBOCAN 2018, spesifik pada KNF, muncul 17.992 kasus baru dimana 13.966 laki-laki dan 4026 perempuan. Adapun kematian akibat KNF yaitu sebanyak 11.204 kematian. Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak ke-5 setelah kanker payudara, kanker leher rahim, kanker paru dan kanker hati. Prevalensi kanker nasofaring di Indonesia adalah 6.6/100.000. Penelitian melaporkan kanker nasofaring adalah kanker kepala leher tersering (28.4%), dengan rasio pria-wanita adalah 2:4.(Adham et al, 2012). Sedangkan untuk di Kota Makassar sendiri, berdasarkan penelitian oleh Bachri & Jufri (2020), kasus KNF di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2011 – Juli 2019 adalah sebanyak 280 kasus, dengan rasio pria-wanita 2:1 dengan 188 kasus pada laki-laki dan 92 kasus pada perempuan.

Trombosit memiliki kemampuan untuk memacu angiogenesis, melindungi sel tumor di dalam pembuluh darah dan membantu sel tumor dalam proses metastasis jauh. (Stegner, *et al.*, 2014) Interleukin-6 (IL-6) dapat diproduksi oleh sel tumor padat ganas dan dapat memicu produksi trombosit. (Stone, *et al.*, 2012). Sehingga, untuk memprediksi prognosis penderita KNF kita perlu mencari faktor-faktor lain, terlebih indikator-indikator yang dengan biaya yang relatif murah dan sudah menjadi bagian dari pemeriksaan rutin serta mudah dilakukan. Salah satu pemeriksaan sederhana yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan darah lengkap yang meliputi jumlah trombosit. Diperlukan evaluasi untuk menentukan adakah hubungan antara jumlah trombosit dengan stadium klinis KNF di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan stadium klinis penderita karsinoma nasofaring?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara jumlah trombosit dengan stadium klinis

penderita karsinoma nasofaring

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui kadar trombosit penderita karsinoma nasofaring pada stadium 1
2. Untuk mengetahui kadar trombosit penderita karsinoma nasofaring pada stadium 2
3. Untuk mengetahui kadar trombosit penderita karsinoma nasofaring pada stadium 3
4. Untuk mengetahui kadar trombosit penderita karsinoma nasofaring pada stadium 4

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi praktik klinis, penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dalam proses penentuan prognosis penderita karsinoma nasofaring.
2. Bagi ilmu pengetahuan, penelitian ini dapat menjadi data dan informasi untuk penelitian selanjutnya.
3. Bagi masyarakat dan mahasiswa, penelitian ini dapat menjadi tambahan pengetahuan sehingga penanganan yang diberikan tepat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Landasan Teori

2.1.1 Anatomi Nasofaring

Nasofaring terletak di belakang apertura posterior (choanae) dari kavum nasi dan di atas level palatum molle. Atapnya dibentuk oleh kemiringan basis cranii dan terdiri dari bagian posterior corpus tulang sphenoidale dan pars basilaris tulang occipitale. Atap dan dinding lateral nasofaring membentuk sebuah kubah pada puncak rongga faring yang selalu terbuka. Rongga nasofaring / pars oralis pharyngis berlanjut ke bawah menjadi rongga orofaring / pars oralis pharyngis pada isthmus pharyngeum. Posisi isthmus pharyngealis ditandai pada dinding rongga faring oleh suatu lipatan mucosa yang disebabkan oleh sphincter palatopharyngealis di bawahnya, yang merupakan bagian dari musculus constrictor pharyngis superior. Peninggian palatum molle dan konstriksi sphincter palatopharyngealis menutup isthmus faring selama menelan dan memisahkan nasofaring dari orofaring. Terdapat sekumpulan besar jaringan lymphoid (tonsilla pharyngealis) di dalam mucosa yang menutupi atap nasofaring. Pembesaran tonsilla tersebut, diketahui sebagai adenoida, yang dapat menutup/oklusi nasofaring sehingga pernafasan hanya dimungkinkan melalui kavum oris.

Tepat di atas dan belakang torus tubarius terdapat resesus faringeus yang dinamakan Fossa Rosenmuller dan merupakan daerah yang paling sering menjadi lokasi tumbuhnya kanker. Inervasi sensorik nasofaring berasal dari nervus faringeal sedangkan saraf motorik berasal dari nervus vagus cabang faringeal dan cabang laringeal superior kecuali otot stilofaringeus yang mendapatkan inervasi dari nervus glosfaringeus. Pendarahan nasofaring berasal dari cabang arteri karotis eksterna yang meliputi arteri faringeal asenden, arteri palatina asenden, dan arteri kanalis pterigoideus. Peredaran darah balik nasofaring berakhir di vena jugularis interna. Sistem limfatik nasofaring memiliki 3 jalur yakni langsung menuju nodus servikal superior, bagian posteroinferior ke nodus retrofaringeal, dan lateral ke mastoid dan nodus spinal asesorius (Drake RL et al, 2014)

2.1.2 Trombosit

Trombosit merupakan fragmen sitoplasmik tanpa inti berdiameter 2 – 4 mm yang berasal dari megakariosit. Jumlah trombosit normal 150.000 – 300.000/ μ L dengan proses

pematangan selama 7-10 hari di dalam sumsum tulang. Trombosit dihasilkan oleh sumsum tulang yang berdiferensiasi menjadi megakariosit. Megakariosit ini melakukan replikasi inti endomitotiknya kemudian volume sitoplasma membesar seiring dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatannya, sitoplasma menjadi granula dan trombosit dilepaskan dalam bentuk platelet / keping-keping. (Sherwood, 2012) Trombosit berperan dalam mengontrol perdarahan. Apabila terjadi cedera vaskuler, trombosit berkumpul pada cedera tersebut. Substansi yang dilepaskan dari granula trombosit dan sel darah lainnya menyebabkan trombosit menempel satu sama lain sehingga membentuk sumbatan yang dapat menghentikan perdarahan untuk sementara. Substansi lain dilepaskan dari trombosit untuk mengaktifasi faktor pembekuan dalam plasma darah. Fungsi utama trombosit adalah membentuk sumbatan mekanis yang merupakan respon hemostatis normal terhadap cedera vaskuler. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran spontan darah melalui pembuluh darah halus. (Hoffbrand et al, 2013)

2.1.3 Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring adalah tumor yang berasal dari sel epitel yang melapisi permukaan nasofaring, terutama pada dinding lateral nasofaring termasuk fossa Rosenmuller, yang dapat meluas posterosuperior ke dasar tengkorak, palatum, cavum nasi atau orofaring (Ali & Al Saraf, 1999). KNF adalah keganasan kepala dan leher yang paling sering dijumpai di Indonesia. (Fachiroh, et al, 2008). Karsinoma nasofaring merupakan keganasan yang jarang terjadi di beberapa bagian dunia namun terjadi secara endemik di Cina Selatan, Hongkong, Korea, Singapura dan beberapa bagian di Asia Tenggara dengan insidensi tertinggi (>15 kasus/100.000 populasi/tahun). (Steven et al, 2005) Sedangkan untuk di Kota Makassar sendiri, berdasarkan penelitian oleh Bachri & Jufri (2020), kasus KNF di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2011 – Juli 2019 adalah sebanyak 280 kasus, dengan rasio pria-wanita 2:1 dengan 188 kasus pada laki-laki dan 92 kasus pada perempuan. Karsinoma nasofaring berdasarkan derajat diferensiasinya diklasifikasikan menjadi 3 jenis, yaitu: WHO tipe 1 *typical keratinizing squamous cell*, WHO tipe 2 *nonkeratinizing carcinoma*, dan WHO tipe 3 *undifferentiated carcinoma* yang merupakan tipe yang paling sering terjadi (Khademi et al, 2006). Karsinoma nasofaring merupakan *occult tumor* yang dapat mengenai semua umur dengan insidensi meningkat setelah usia 30 tahun dan mencapai puncak pada usia 40-60 tahun. (Chan et al, 2005).

Faktor etiologi yang berperan dalam kejadian karsinoma nasofaring ada 3, yaitu : infeksi virus Epstein-Barr, kecenderungan genetik, dan faktor lingkungan. Faktor lingkungan yang berpengaruh antara lain tinggal di rumah yang ventilasinya tidak baik,

tidak ada pemisahan antara dapur dan bagian rumah lain, kebiasaan memasak dengan menggunakan kayu bakar, mengkonsumsi makanan yang dikeringkan dengan diasap, dan menghirup asam secara terus menerus dalam durasi yang panjang. Inhalasi asap dalam waktu yang panjang, terutama asap dari kayu bakar, dilaporkan mengandung karsinogen yang dapat terdeposisi di bagian posterior dan lateral dinding nasofaring selama beberapa jam, hari atau tahun. Kebiasaan merokok selama 10 tahun juga dilaporkan menaikkan risiko terkena KNF. (Ganguly, 2003) Penelitian *case control* lain di Hongkong, Malaysia dan Cina menunjukkan hubungan yang kuat antara konsumsi ikan asin dengan kandungan nitrosamin pada masa kanak-kanak dengan kejadian KNF. Paparan terhadap formaldehid juga diketahui menginduksi kanker pada nasal, baik itu kanker sinonasal atau karsinoma nasofaring. Tingginya insidensi KNF di Cina Selatan menunjukkan adanya kecenderungan genetik pada kejadian KNF. (Ganguly, 2003)

Tanda dan gejala yang muncul pada penderita karsinoma nasofaring berhubungan dengan letak tumor di nasofaring, perluasan langsung keluar nasofaring, dan penyebaran jauh (metastasis tumor). (Indrasari, 2009) Gejala dari karsinoma nasofaring tidak khas dan jarang disadari oleh penderita, dimana tumor masih terbatas pada rongga nasofaring. Gejala dini ini perlu diperhatikan pada orang risiko tinggi yaitu usia diatas 40 tahun. Tumor mula-mula tumbuh di fossa Rossenmuller selanjutnya menyebabkan oklusi muara tuba. Penderita akan mengeluh rasa penuh di telinga, berdenging dan kadang-kadang disertai gangguan pendengaran yang bersifat unilateral. Bila oklusi tuba berlangsung lama dapat terjadi otitis media serosa. (Wei, et al, 2010)

Pertumbuhan tumor menyebabkan permukaan mukosa menebal dan rapuh sehingga pada iritasi ringan dapat terjadi perdarahan. Keluhan hidung yang terjadi adalah pilek berulang dengan ingus dan dahak bercampur darah serta gangguan penghidu. Bila pertumbuhan tumor ini berlanjut akan meluas ke dalam rongga nasofaring, menutupi koana dan menyebabkan hidung buntu yang menetap. Gejala lanjut timbul karena perluasan tumor primer di nasofaring menyebar melalui saluran getah bening atau metastasis jauh, tumor dapat meluas ke intra-kranial melalui foramen laserum dan mengenai grup anterior saraf III, IV dan VI dengan keluhan berupa diploopia. Kemudian saraf V dengan keluhan berupa hipostesi wajah, optalmoplegi dan ptosis. Nyeri kepala hebat timbul karena peningkatan tekanan intra kranial. (Wei et al, 2010)

Pemeriksaan yang penting dalam menegakkan diagnosis karsinoma nasofaring adalah inspeksi nasofaring, palpasi leher, pemeriksaan saraf-saraf kranial dan pemeriksaan radiologis (CT-Scan). Pemeriksaan mikroskopi posterior secara tidak langsung dapat

membantu menegakkan diagnosis KNF. Jika ditemukan tanda tumor primer, maka jenis tumor ini harus ditentukan dengan biopsi histopatologik. (Wei, et al, 2010) Untuk menilai prognosis, rencana terapi dan evaluasi hasil terapi dikenal klasifikasi stadium dengan variabel TNM. Status T menggambarkan keadaan tumor primer dan perluasannya dalam bentuk infiltrasi ke struktur anatomi disekitar nasofaring serta keterlibatan saraf kranial tanpa menilai ukuran tumor (Chen Y, et al, 2015), status N menggambarkan metastasis tumor ke kelenjar limfe regional, status M menggambarkan ada tidaknya metastasis jauh. Stadium klinis penderita dinilai berdasarkan ketiga status tersebut (Indrasari, 2009). Untuk sistem klasifikasi ini digunakan sistem klasifikasi KNF menurut AJCC tahun 2018 yang secara lengkap dituliskan dalam tabel 1 dan pembagian stadiumnya dapat dilihat ditabel 2.

Tabel 1. Klasifikasi KNF berdasarkan besar tumor (T), keterlibatan limfonodi regional (N) dan metastasis (M) menurut AJCC 2018 (Amin et al, 2017)

| Tumor Primer (T) | |
|---------------------|--|
| TX | Tumor primer tidak dapat dinilai |
| T0 | Tidak terdapat tumor primer, namun melibatkan nodus servikalis yang positif EBV |
| Tis | Karsinoma in situ |
| T1 | Tumor terbatas pada nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring, rongga hidung tanpa perluasan ke parafaringeal |
| T2 | Tumor dengan perluasan ke parafaringeal dan atau melibatkan jaringan lunak didekatnya |
| T3 | Tumor melibatkan struktur tulang dari basis kranii, vertebra servikalis, dan atau sinus paranasal |
| T4 | Tumor dengan perluasan intrakranial dan atau keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, glandula parotis dan atau infiltrasi jaringan lunak yang luas di luar permukaan lateral dari M. pterygoid lateral |
| KGB Regional (N) | |
| NX | KGB Regional tidak dapat dinilai |
| N0 | Tidak ada metastasis ke KGB Regional |
| N1 | Metastasis unilateral di KGB servikal, dan atau metastasis unilateral atau bilateral pada KGB retrofaring, 6 cm atau kurang di atas fossa supraklavikula, di atas batas bawah kartilago cricoid |
| N2 | Metastasis bilateral di KGB servikal, 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar, di atas batas bawah kartilago cricoid |
| N3 | Metastasis unilateral atau bilateral di KGB servikal, ukuran >6 cm, dan atau meluas ke bawah batas bawah kartilago cricoid |
| Metastasis Jauh (M) | |
| cM0 | Tidak terdapat metastasis jauh |
| cM1 | Terdapat metastasis jauh |
| pM1 | Terdapat metastasis jauh, dikonfirmasi secara mikroskopis |

Tabel 2. Pembagian stadium KNF menurut AJCC 2018 (Amin et al, 2017)

| Stadium | Keadaan Tumor Primer | Kelenjar Getah Bening Regional | Metastasis Tumor |
|-------------|----------------------|--------------------------------|------------------|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium II | T1, T0 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| Stadium III | T1, T0 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| Stadium IVA | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| Stadium IVB | Semua T | Semua N | M1 |

Karsinoma nasofaring secara umum dapat diterapi menggunakan dua modalitas utama, yaitu radioterapi dan kemoterapi, dimana kemoterapi berbasis platinum diindikasikan pada seluruh karsinoma nasofaring yang disertai dengan adanya metastasis (Komite Penganggulangan Kanker Nasional 2015). Algoritma dari penatalaksanaan ini dapat dilihat pada Gambar 3. Radioterapi masih memegang peranan penting dalam pengobatan KNF, hal ini disebabkan banyaknya organ vital yang saling berdekatan letaknya sehingga tindakan operatif akan menimbulkan gangguan fungsi dan kosmetika. Radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi saat ini adalah terapi standar untuk karsinoma nasofaring karena tumor ini bersifat radiosensitif. Kombinasi radioterapi dan kemoterapi dapat meningkatkan kesembuhan penderita. (Khademi et al, 2006)

Sampai saat ini hasil terapi radiasi pada KNF belum memuaskan. Ini ditunjukkan dari angka kegagalan radioterapi dalam eradikasi sel kanker yang cukup tinggi yaitu sebesar 35-37 %. Jaringan tumor nasofaring yang tidak dapat dimatikan oleh radiasi dapat berkembang menjadi kekambuhan (rekuren) yang mempunyai prognosis buruk. Terapi kombinasi (kombinasi) pada KNF ternyata dapat meningkatkan hasil terapi, terutama pada stadium lanjut atas keadaan kambuh. (Wei, et al, 2010)

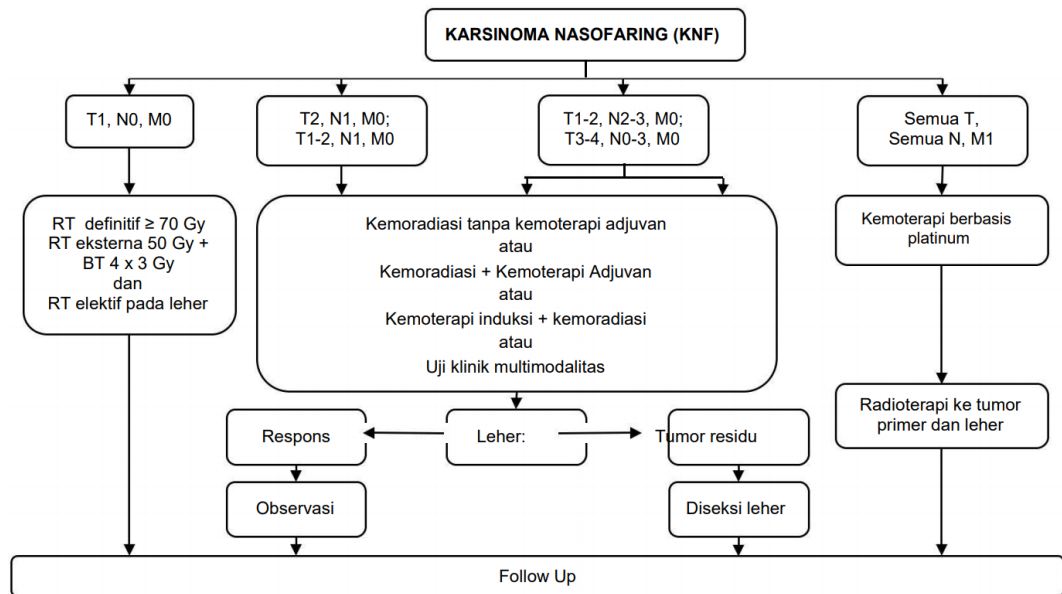
Kemoterapi merupakan salah satu modalitas terapi yang sangat penting dalam penatalaksanaan keganasan di daerah kepala dan leher. Tujuan pemberian kemoterapi adjuvan dalam tatalaksana keganasan di daerah kepala leher stadium lanjut lokoregional untuk menghilangkan tumor lokal, regional dan mikrometastasis. Kemoterapi yang diberikan bersamaan dengan radioterapi (*concomitant chemoradiotherapy*) dilaporkan

memberi hasil yang lebih baik. Sasaran pemberian kemoterapi adalah untuk memperbaiki angka kesembuhan dengan memperkecil ukuran tumor sebelum radiasi. Karsinoma nasofaring mudah mengalami metastasis, terutama jenis yang berdiferensiasi buruk. Kemoterapi dapat mengeliminir mikrometastasis seawal mungkin. Kemoterapi juga mempengaruhi sel-sel yang berada pada fase tertentu yang tidak peka terhadap radiasi tersebut, dirangsang masuk ke fase berikutnya yang lebih peka tanggapan terhadap radiasi. (Wei, et al, 2010)

Penyebaran tumor baik secara lokal maupun regional terjadi pada lebih 60% penderita, Untuk kelompok tersebut, meskipun telah diberikan terapi yang adekuat, kegagalan terapi yang disebabkan oleh resistensi primer maupun didapat pada agen yang merusak DNA masih menyisakan masalah yang besar dan masih belum diketahui penyebabnya. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap respons terapi baik dan buruk masih teridentifikasi secara spesifik. Beberapa faktor yang mempengaruhi prognosis penyakit ini antara lain ukuran tumor yang berkaitan dengan infiltrasinya ke organ sekitar, tipe tumor secara histopatologik, keterlibatan limfonodi leher, usia, jenis kelamin, dan teknik terapi yang diberikan. (Wei, et al, 2010).

Evaluasi pascaterapi karsinoma nasofaring harus dilakukan dengan cara kombinasi yaitu secara klinis, pemeriksaan nasoendoskopi, pemeriksaan CT-scan dan biopsi. Saat ini biopsi nasofaring merupakan baku emas untuk mendeteksi atau sebagai penentu keberhasilan terapi KNF. Biopsi nasofaring dilakukan apabila pada CT-scan masih terlihat adanya massa tumor di daerah nasofaring atau pada nasofaring yang berbenjol-benjol/ulseratif pada saat dilakukan nasoendoskopi. Hasil biopsi (patologi anatomi) merupakan baku emas untuk keberhasilan terapi KNF. Terapi dikatakan berhasil jika hasil biopsi tidak dijumpai sel ganas dan tidak dijumpai tanda-tanda metastasis jauh. Evaluasi terapi dapat dikerjakan setelah 12 minggu paska terapi, dilanjutkan tiap 3 bulan pada tahun pertama, tiap 4 bulan pada tahun ke-2 dan setiap 6 bulan pada tahun ke-3 serta selanjutnya evaluasi dilakukan setiap tahun. Penderita KNF paska terapi disebut residual jika hasil evaluasi masih dijumpai sisa masa tumor pada paska terapi. Persistensi adalah jika massa tumor pra dan paska terapi adalah tetap. Residif atau rekurensi adalah penderita yang pernah dinyatakan sembuh pascaterapi kemudian dalam jangka waktu tertentu mulai timbul gejala yang menyokong adanya kekambuhan yang dibuktikan dengan hasil evaluasi pada pemeriksaan fisik maupun penunjang. (Wei et al, 2010). Algoritma dari penatalaksanaan karsinoma nasofaring berdasarkan Komite Penanggulangan Kanker Nasional ini dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1. Algoritma penatalaksanaan karsinoma nasofaring (Komite Penganggulangan Kanker Nasional 2015)

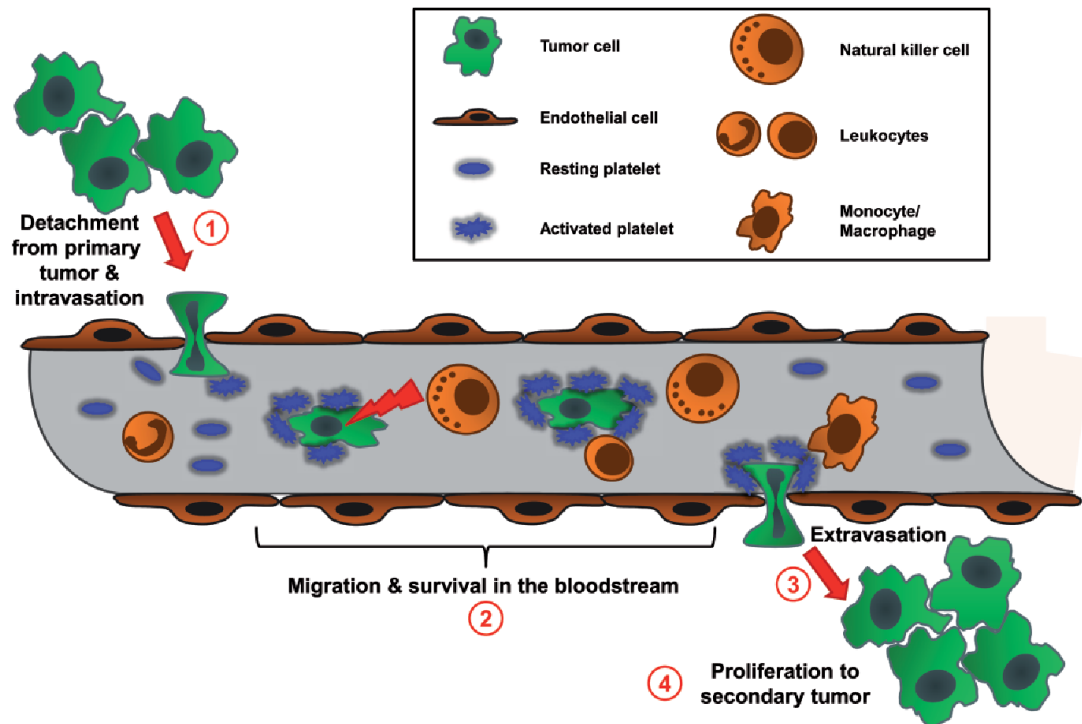


2.1.4 Perkembangan Tumor Dan Metastasis

Dalam pertumbuhan dan perkembangannya, tumor padat memerlukan asupan nutrisi. Selama awal pertumbuhan, asupan nutrisi didapatkan dari difusi jaringan sekitar. Apabila ukuran tumor bertambah, 1-2 mm, masa asupan nutrisi tidak dapat dicukupi dari difusi jaringan sekitar, sehingga tumor memerlukan aliran pembuluh darah sendiri untuk mencukupi kebutuhannya. Pembentukan pembuluh darah baru ini dikenal dengan angiogenesis. (Cedervall, et al, 2012; Pilatova, et al, 2012)

Dalam perkembangannya, sel tumor dapat masuk ke dalam pembuluh darah dan beredar mengikuti aliran darah dan beredar mengikuti aliran darah. Sel tumor tersebut dapat beradhesi pada endotel dan keluar dari pembuluh darah. Setelah keluar dari pembuluh darah, selama kebutuhan nutrisinya tercukupi, sel tumor dapat tumbuh dan membentuk koloni baru di jaringan tersebut. Hal ini disebut dengan metastasis. Selama berada dalam pembuluh darah, agar dapat terjadi metastasis, maka sel tumor harus dapat terhindar dari sistem imun inang dan melekat dengan dinding endotel pembuluh darah. Proses bertahan hidup dan sel tumor tersebut dapat dengan melalui cara menghindari dari pengenalan sistem imun inang, dimana sel tumor seolah-olah seperti sel normal, atau dengan menurunkan sistem imun inang. (Cedervall, et al, 2012; Pilatova, et al, 2012). Perjalanan dan perkembangan metastasis sel tumor pada dilihat pada Gambar 2.

Gambar 2. Perjalanan perkembangan dan metastasis sel tumor (Stegner, et al, 2014)



2.1.4.1 Peran trombosit dalam proses trombolisis

Trombosit adalah komponen darah yang berasal dari proses diferensiasi megakariosit dan diproduksi di sumsum tulang. Produksi trombosit di sumsum tulang diaktivasi oleh trombopoietin yang diproduksi di hepar. Trombosit mengandung 3 jenis granula, yaitu granula padat, lisosom dan α -granula. Granula tersebut mengandung kemokin yang memiliki peran yang berbeda. Granula padat berperan dalam rekrutmen trombosit lain pada proses hemostasis, lisosom berperan dalam melisiskan anyaman pembekuan darah dan α -granula berperan dalam proses perbaikan pembuluh darah yang rusak. Trombosit dikenal memiliki peran dalam mengatur hemostasis darah. Pada keadaan kerusakan pembuluh darah, trombosit teraktivasi sebagai akibat interaksi dengan endotel pembuluh darah yang mengalami kerusakan. Terjadinya interaksi trombosit dengan endotel yang rusak, dengan faktor von Willebrand, memicu proses adhesi, aktivasi, agregrasi dan degranulasi trombosit. Endotel melepaskan ADP yang akan berikatan dengan reseptor P2Y pada trombosit dan selanjutnya akan mengaktifkan reseptor fibrinogen GPIIb/IIIa. Fibrinogen akan diaktivasi oleh thrombin menjadi fibrin, yang mana setelah berikatan dengan trombosit akan memperkuat struktur penjendalan darah yang terjadi. Ketika struktur endotel yang rusak sudah baik, maka struktur jendalan darah akan dirusak oleh plasminoggen. Trombosit juga memiliki kemampuan untuk membentuk pembuluh darah

baru atau dikenal dengan angiogenesis. Secara fisiologis, hal ini terjadi pada saat jaringan terjadi kerusakan. Ketika kerusakan jaringan sudah diperbaiki, maka pembuluh darah baru ini akan mengalami lisis. Untuk mendukung proses angiogenesis, trombosit mengandung mediator-mediator angiogenik (VEGF-A) dan anti-angiogenik (endostatin). (Cedervall, et al, 2012)

2.1.4.2 Peran trombosit dalam perkembangan dan metastasis tumor padat

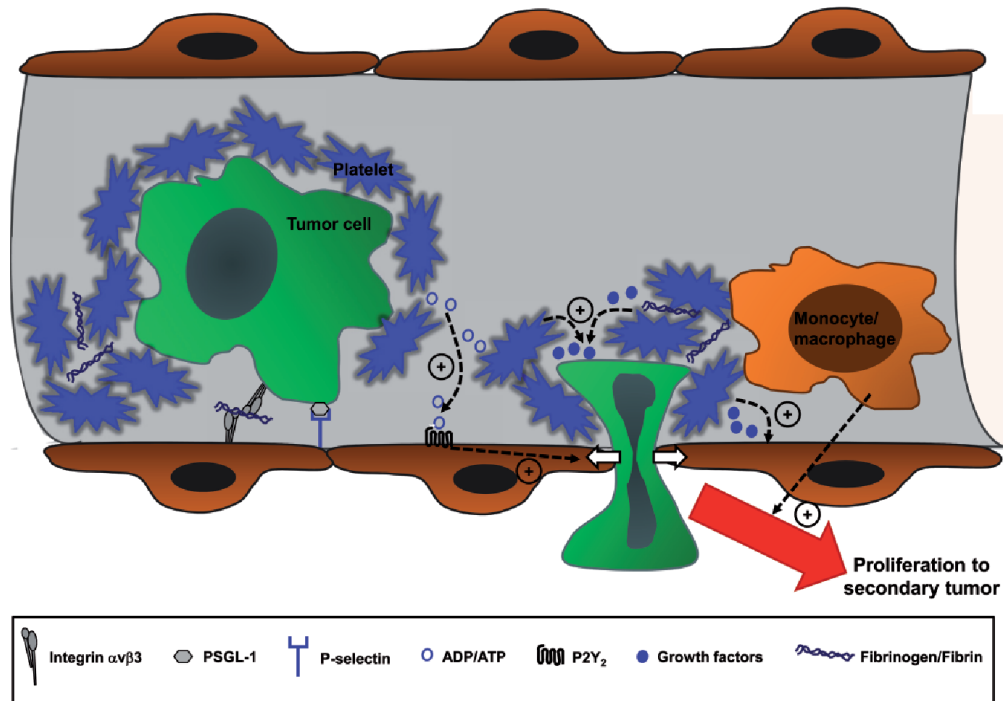
2.1.4.2.1 Angiogenesis

Agar dapat tercukupi kebutuhan nutrisi, maka sel tumor mengekspresikan Tissue Factor (TF) yang mengaktifasi trombosit melepas mediator angiogenik. TF melalui aktivasi trombin, akan mengaktifasi ADP yang akan mengaktifasi respon P2Y. Aktivasi reseptor PAR-1 dan P2Y akan memacu pelepasan zat angiogenik (VEGF-A) sedang aktivasi PAR-4 akan memacu pelepasan zat antiangiogenik (endostatin). Pada keganasan, proses ini berjalan tidak seimbang, sehingga proses angiogenesis akan berlangsung terus-menerus. (Buegry, et al, 2012; Hoff, et al, 2012; Sabrkhany, et al, 2011)

2.1.4.2.2 Metastasis

Untuk mengawali proses metastasis, sel tumor yang telah bertahan hidup di dalam pembuluh darah akan memperlambat gerakan agar dapat berikatan dengan dinding pembuluh darah dan terjadi permeabilitas dinding pembuluh darah. Trombosit yang berikatan dengan sel tumor, akan berikatan dengan trombosit yang lain, yang diikat oleh fibrin sehingga membentuk thrombus. Diduga menyebabkan sel tumor akan bergerak lebih lambat dan dapat membantu dalam perlekatan ke endotel pembuluh darah. Peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah terbantu dengan adanya trombosit, dimana trombosit melepaskan : 1) ADP dan ATP yang akan berikatan dengan reseptor P2Y yang ada di pembuluh darah, 2) faktor pertumbuhan (PDGF, TGF-B, VEGF), 3) pelepasan histamin dan serotonin, sehingga permeabilitas dinding pembuluh darah meningkat. Sel tumor yang memiliki PSGL-1 akan mengaktifasi reseptor P-selectin di endotel pembuluh darah dan integrin agar dapat berikatan dengan dinding pembuluh darah (Bendas et al, 2012; Labelle, et al, 2011; Stagner, et al, 2014). Trombosit juga berperan dalam menarik monosit dan makrofag yang akan memacu terbentuknya koloni baru di tempat metastasis. (Lamagna, et al, 2006) Mekanisme sel tumor untuk ekstrasvasasi dapat dilihat pada Gambar 3.

Gambar 3. Mekanisme sel tumor untuk ekstrasvasasi (Stegner, et al, 2014)



2.1.4.3 Peran sel tumor dalam peningkatan produksi trombosit

Sel tumor melepaskan mediator Interleukin-6 (IL-6) yang akan memacu produksi Trombopoetin (TPO), yang diproduksi dari sel hepar. TPO akan memacu produksi trombosit di sumsum tulang melalui proses proliferasi dan degranulasi megakariosit yang akan meningkatkan produksi trombosit (Lin, et al, 2014; Stone, et al, 2012)

2.1.5 Hubungan Kenaikan Jumlah Trombosit Dengan Prognosis Kanker

Telah banyak dilakukan penelitian dalam menilai hubungan antara kenaikan jumlah trombosit dengan *survival time* pada beberapa kasus kanker, diantaranya kanker payudara, paru, colon, esophagus, lambung, ginjal, endometrium dan ovarium. Kenaikan jumlah trombosit menyebabkan *survival time* yang lebih pendek. Hal ini menunjukkan bahwa kenaikan jumlah trombosit ini berperan sebagai faktor prognosis pada kejadian kanker, yang mana kenaikan jumlah trombosit berhubungan dengan prognosis yang buruk. Kenaikan jumlah trombosit diketahui juga berhubungan dengan respon terapi (Buergey, et al, 2012; Lin, et al, 2014)